

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-26686

(P2003-26686A)

(43) 公開日 平成15年1月29日 (2003.1.29)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト* (参考)	
C 0 7 D 519/06		C 0 7 D 513/04	3 2 5	4 C 0 7 2
513/04	3 2 5	519/00	3 6 1	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2001-209707 (P2001-209707)

(22) 出願日 平成13年7月10日 (2001.7.10)

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72) 発明者 佐々木 鋭郎

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 今井 貴弘

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 堀 伸行

神奈川県小田原市栢山788番地 明治製菓株式会社薬品技術研究所内

最終頁に続く

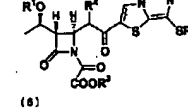
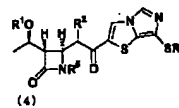
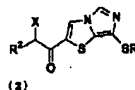
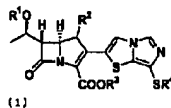
(54) 【発明の名称】 2-置換カルバベネム誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】カルバベネム環上の2位に置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバベネム化合物を効率的に、安全に、かつ安価に製造する方法およびその製造法に用いる製造中間体を提供する。

【解決手段】式(1)の化合物の製造法であって、式(2)の化合物と式(3)の化合物とを金属試薬存在下に反応させる第一工程、第一工程により得られた式(4)の化合物と式(5)の化合物とを塩基存在下に反応させる第二工程及び第二工程により得られた式(6)の化合物をカルバベネム環形成条件下で処理する第三工程とを含んでなる、製造法を提供する。

【化1】

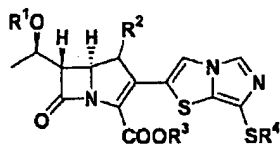


1

【特許請求の範囲】

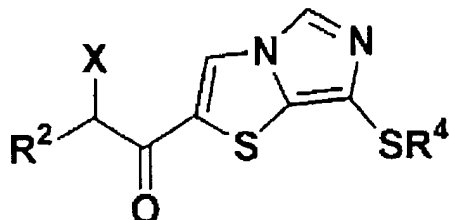
【請求項1】式(1)：

【化1】



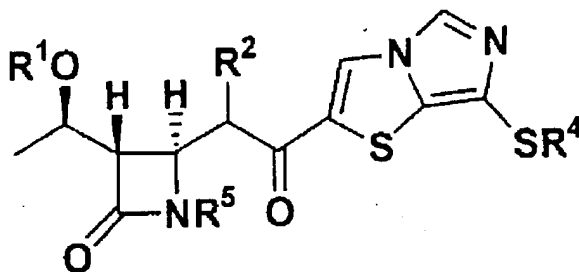
(1) (上記式中、R¹は水素原子または水酸基の保護基を表し、R²は水素原子または低級アルキル基を表し、R³はカルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、R⁴は低級アルキル基を表す。) で表わされるカルバペネム誘導体の製造方法であって、(a) 式(2)：

【化2】



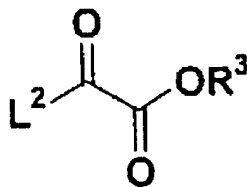
20

*



(4) (上記式中、R¹、R²及びR⁴は式(1)で定義したことであり、R⁵は水素原子を表す。) で表わされる化合物を製造する第一工程、(b) 第一工程で得られた式(4)の化合物に、塩基存在下に式(5)：

【化5】

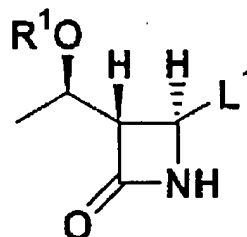


40

2

* (2) (上記式中、R¹及びR⁴は式(1)で定義したことであり、Xは水素原子またはハロゲン原子を表す。) で表わされるケトン化合物と式(3)：

【化3】

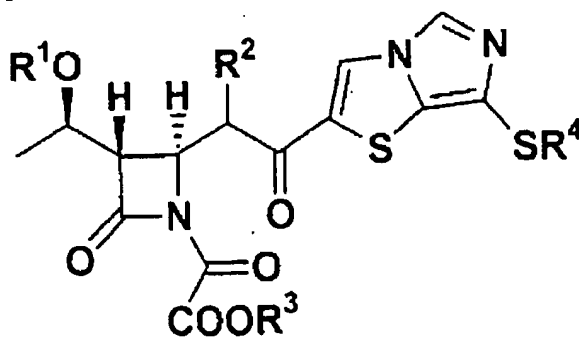


(3) (上記式中、R¹は式(1)で定義したことであり、L¹は脱離基を表す。) で表わされるアゼチジノン化合物とを0価金属、または、アルカリ金属塩基、または、塩基及びI～IV価の金属化合物から選択される金属試薬の存在下に反応させる工程と必要であれば、保護基を除去する工程および/または保護基を導入する工程を含み、式(4)：

【化4】

(5) (上記式中、R¹は式(1)で定義したことであり、L¹は脱離基を表す。) 表わされるシュウ酸化合物を反応させる工程と、必要であれば、保護基を除去する工程および/または保護基を導入する工程を含み、式(6)：

【化6】



(6) (上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は式(1)で定義したものと同義である。)で表わされる化合物を製造する第二工程、及び(c)第二工程で得られた式(6)の化合物をカルバベネム環形成条件下で処理する第三工程を含んでなる、製造方法。

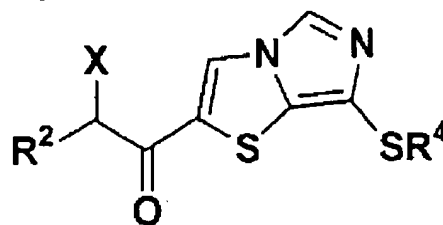
【請求項2】Xが水素原子であり、 R^2 及び R^4 がメチル基である請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 L^1 がアセトキシ基であり、 R^1 が α -ブチルジメチルシリル基である請求項1または2に記載の製造方法。

【請求項4】第一工程において、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドをアルカリ金属塩基として用いて、さらにリチウム塩を添加する請求項1乃至3に記載の製造方法。

【請求項5】式(2)の化合物。

*【化7】

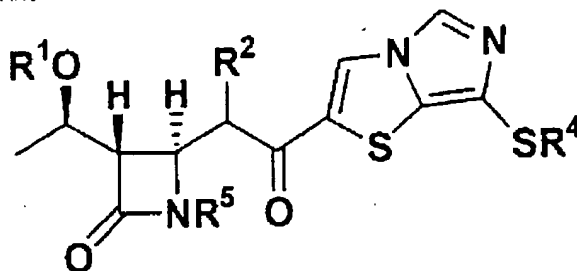


(2) (上記式中、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を表し、 R^4 は低級アルキル基を表し、Xは水素原子またはハロゲン原子を表す。)

【請求項6】 R^2 及び R^4 がメチル基であり、Xが水素原子である請求項5に記載の化合物。

【請求項7】式(4)の化合物。

*【化8】



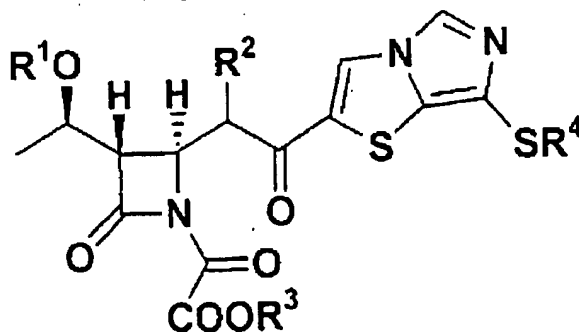
(4) (上記式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を表し、 R^3 は低級アルキル基を表し、 R^4 は水素原子またはアミノ基の保護基を表す。)

【請求項8】 R^1 が α -ブチルジメチルシリル基であ

※り、 R^2 及び R^4 がメチル基であり、 R^3 が水素原子である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】式(6)の化合物。

【化9】



(6) (上記式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を表

し、 R^3 はカルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、 R^4 は低級アルキル基を表

す。)

【請求項 10】 R^1 が α -ブチルジメチルシリル基であり、 R^2 及び R^4 がメチル基である、請求項 9 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗菌力と広範囲スペクトルを有する、2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)カルバペネム誘導体の製造法及びその製造中間体に関する。

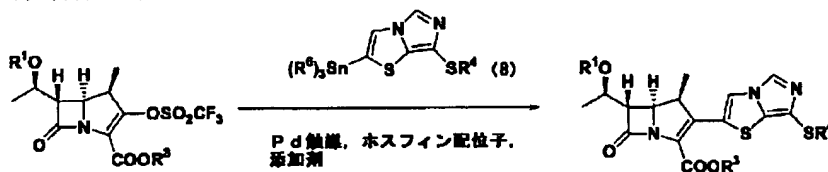
【0002】

【従来の技術】本発明者らは、WO00/06581号*

＊において、カルバペネム環上の 2 位に置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体が、 β -ラクタマーゼ産生菌、MRSA (メチシリン耐性ブドウ球菌)、耐性緑膿菌、PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)、腸球菌およびインフルエンザ菌に対しても強い抗菌力を有し、かつ DHP-1 (腎デヒドロペプチダーゼ-1) に対して高い安定性を有するとの知見を報告している。そして、これら誘導体の製法として、下記に示す方法が開示されている。

10 【0003】

【化 10】



(7)

(9)

(上記式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基であり、 R^3 はカルボキシル基の保護基であり、 R^4 及び R^6 は低級アルキル基を表す。)

【0004】すなわち、式 (7) の化合物に、パラジウム触媒、ホスフィン配位子、添加剤の存在下、式 (8) の化合物と反応させた後、必要に応じて脱保護を行い、生体内で加水分解され得るエステル残基の導入等を経て式 (9) の化合物を得ることができる。

【0005】上記製法において、式 (8) の化合物、及び該化合物を調製する際に用いる塩化トリアルキルスズなどは、高い毒性が知られている有機スズ化合物に属するものであり、環境調和性を欠き、工業的に不利である。また、式 (7) の化合物と式 (8) の化合物との反応の際に用いるパラジウム触媒、ホスフィン配位子は高価であり、経済的ではない。

【0006】一方、カルバペネム抗生物質のうち、カルバペネム環上 1 位に β 配置のメチル基を有する化合物は、1 位メチル基の立体配置が抗菌活性を発現させるうえで、また、生体内加水分解酵素 DHP-1 に対する安定性の向上のために重要な役割を果たしていることが知

20 ※ られている。

【0007】

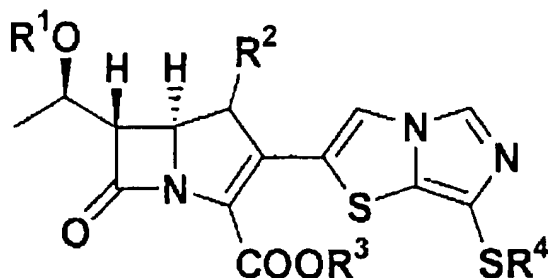
【発明が解決しようとする課題】本発明は、カルバペネム環上の 1 位に β 配置の低級アルキル基を有しかつ、2 位に置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体を、効率的に安全にかつ、安価に製造する方法、およびその方法に用いる製造中間体の提供を課題としている。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために検討を行った結果、特定のケトン化合物と、アゼチジノン化合物とを反応させることにより、所望の立体を有する置換アゼチジノン化合物を製造し、さらに、その化合物を環化反応に付することによりカルバペネム環上の 1 位に β 配置の低級アルキル基、2 位に置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体を製造する方法を開発するに至った。

【0009】すなわち、本発明は、式 (1)：

【化 11】



(1) (上記式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を表

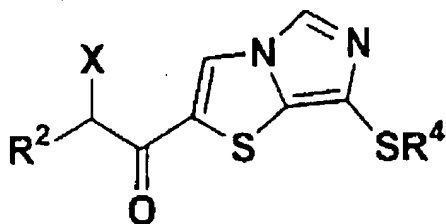
し、 R^3 はカルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、 R^4 は低級アルキル基を表

7

8

す。)で表わされるカルバベネム誘導体の製造方法であ
って、(a)式(2)：

【化12】



* (3) (上記式中、R¹は式(1)で定義したことと同
義であり、L¹は脱離基を表す。)で表わされるアゼチ
ジノン化合物とを0価金属、または、アルカリ金属塩
基、または、塩基及びI～IV価の金属化合物から選択さ
れる金属試薬存在下に反応させる工程と必要であれば、
保護基を除去する工程および/または保護基を導入する
工程を含み、式(4)：

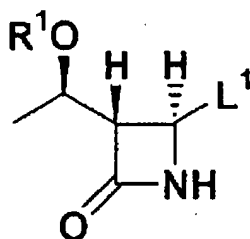
【0010】

【化14】

10

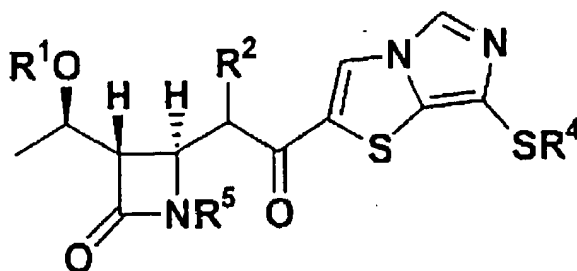
(2) (上記式中、R²及びR⁴は式(1)で定義したこ
と同義であり、Xは水素原子またはハロゲン原子を表
す。)で表わされるケトン化合物と式(3)：

【化13】



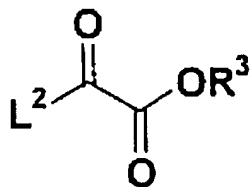
20

*



(4) (上記式中、R¹、R²及びR⁴は式(1)で定義
したことと同義であり、R⁵は水素原子を表す。)で表
わされる化合物を製造する第一工程、(b)第一工程で
得られた式(4)の化合物に、塩基存在下に式(5)：

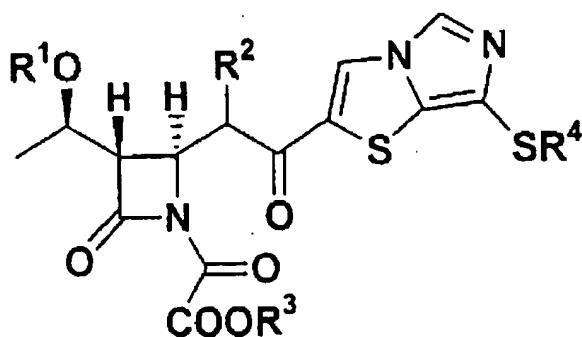
【化15】



40

(5) (上記式中、R³は式(1)で定義したことと同
義であり、L²は脱離基を表す。)表わされるシュウ酸
化合物を反応させる工程と、必要であれば、保護基を
除去する工程および/または保護基を導入する工程を
含み、式(6)：

【化16】



(6) (上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は式(1)で定義したことに同義である。)で表わされる化合物を製造する第二工程、及び(c)第二工程で得られた式(6)の化合物をカルバペネム環形成条件下で処理する第三工程を含んでなる、製造方法を提供するものである。

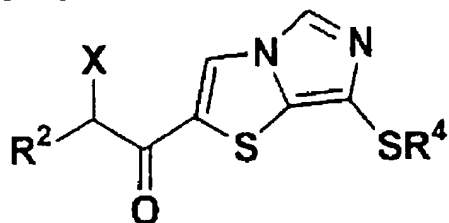
【0011】本発明による製造中間体は、式(2)の化合物である。

【化17】

* (2) (上記式中、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を表し、 R^4 は低級アルキル基を表し、 X は水素原子またはハロゲン原子を表す。)

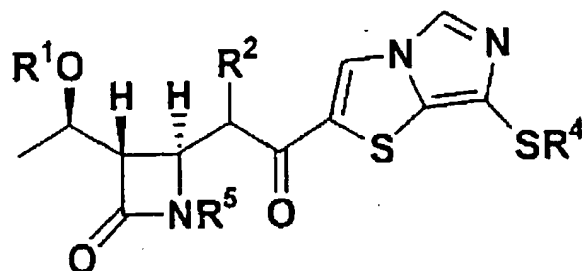
【0012】本発明による製造中間体は、式(4)の化合物である。

【化18】



20

*

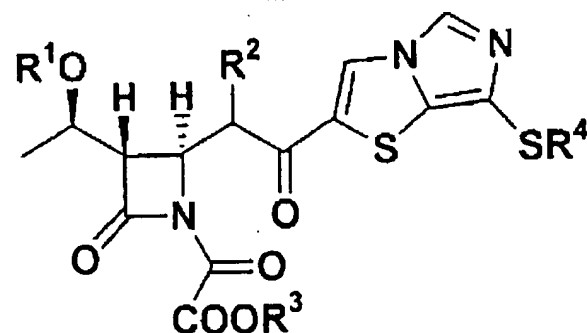


(4) (上記式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を表し、 R^3 は低級アルキル基を表し、 R^4 は水素原子またはアミノ基の保護基を表す。)

※【0013】本発明による製造中間体は、式(6)の化合物である。

【化19】

※



(6) (上記式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護

50 基を表し、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を表

し、R³はカルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、R⁴は低級アルキル基を表す。)

【0014】

【発明の実施の形態】以下に、本発明を詳細に説明する。

【0015】本明細書の化合物、及びそれらの製造に関わる記述において、低級アルキル基または置換基（例えば低級アルコキシ基）の一部を構成するアルキル基は、特に言及しない場合には、直鎖、分岐、環状、あるいはこれらの組合せのC₁₋₆アルキル基を意味しており、好ましくは、C₁₋₄アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、t-ブチル基等が挙げられる。また、アルケニル部分を含む基においてアルケニル部分に含まれる二重結合の数は特に限定されず、アルケニル部分は、特に言及しない場合には、直鎖状、分枝鎖状、環状、またはそれらの組合せのいずれであってもよく、好ましくは直鎖状、分枝鎖状である。アルケニル部分に含まれる二重結合はZ配置またはE配置のいずれでもよい。ハロゲン原子とは、特に言及しない場合は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。本明細書において、アリール基または置換基の一部を構成するアリール基は、特に言及しない場合には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリルナフチルなどの6~14員（単環式~3環式、好ましくはフェニル）芳香環を意味する。

【0016】R¹が表す水酸基の保護基は、カルバベネム誘導体合成に常用される水酸基の保護基であり、好ましくはt-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、ジメチルデキシルシリルなどのオルガノシリル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなどのオキシカルボニル基であり、より好ましくはt-ブチルジメチルシリル基である。

【0017】R²が表す低級アルキル基としては、メチル基が好ましい。

【0018】R³が表すカルボキシル基の保護基は、カルバベネム誘導体合成に常用されるカルボキシル基の保護基であり、好ましくは低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、4-ニトロベンジル基などのニトロベンジル基、4-メトキシベンジル基などの低級アルコキシベンジル基、ベンズヒドリル基、ジフェニルメチル基等のアラルキル基、アリル基等のアルケニル基、t-ブチルジメチルシリル基等のシリル基等であり、より好ましくはアリル基またはp-ニトロベンジル基である。

【0019】R⁴が表す生体内で加水分解され得る基と

しては、低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルメチルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルケニルカルボニルオキシ低級アルキル基、アリールカルボニルオキシ低級アルキル基、テトラヒドロフランカルボニルオキシメチル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、アリールメチルオキシ低級アルキル基、アリールメチルオキシ低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルメトキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有していてもよい3-フタリジル基、芳香環上に置換基を有していてもよい2-(3-フタリジリデン)エチル基、2-オキソテトラヒドロフラン-5-イル基、2-オキソ-5-低級アルキル1,3-ジオキソレン4-イルメチル基等の常用のものが挙げられる。

【0020】R⁴が表す低級アルキル基としては、メチル基が好ましい。R⁴が表すアミノ基の保護基は、カルバベネム誘導体合成に常用されるアミノ基の保護基であり、好ましくはt-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、ジメチルデキシルシリルなどのオルガノシリル基などが挙げられる。L¹が表す脱離基としては、アシルオキシ基（例えば、アセトキシなどのアルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アラルコキシカルボニルオキシ基などが挙げられる。）、チオニル基（例えば、アルカノイルチオ基、アロイルチオ基、アルキルチオ基、アリールチオ基などが挙げられる。）、スルフィニル基（アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基などが挙げられる。）、スルホニル基（アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基などが挙げられる。）、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から選択されるハロゲン原子などが挙げられ、好ましくはアセトキシ基である。

【0021】L²が表す脱離基としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から選択されるハロゲン原子、アシルオキシ基等が挙げられる。

【0022】本発明による製造方法の好ましい態様においては、(1)Xが水素原子を表し、R²及びR⁴がメチル基を表すことを特徴とする製造方法、(2)L¹がアセトキシ基を表し、R¹がt-ブチルジメチルシリル基を表すことを特徴とする製造方法、(3)第一工程において、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドをアルカリ金属塩基として用いて、さらにリチウム塩を添加することを特徴とする製造方法が挙げられる。

【0023】式(2)の化合物の好ましい具体例としては、7-メチルチオ-2-プロピオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール、7-メチルチオ-2-(2-ヨードプロピオニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾールが挙げられる。式(4)の化合物の好ましい具体例としては、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]-1-トリエチルシリルアゼチジン-2-オンが挙げられる。式

(6)の化合物の好ましい具体例としては、(3S, 4R)-1-アリルオキシオキサリル-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン、(3S, 4R)-1-アリルオキシオキサリル-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オンが挙げられる。

【0024】本発明の製造方法の第一工程において使用することのできる0価の金属は特に限定されず、例えば、マグネシウム、亜鉛、スズなどが挙げられる。0価金属は市販されているものをそのままかまた、精製あるいは洗浄されたものを使用できる。

【0025】本発明の製造方法の第一工程において使用することのできるアルカリ金属塩基は特に限定されず、式(2)のケトン化合物(以下、ケトン化合物(2)という)の α 位から水素原子を引き抜いてエノラートを形成し得るに充分な塩基性を有すればよい。例えば、アルカリ金属アミド、水素化アルカリ金属、アルカリ金属アルコキシド、有機リチウム化合物などが挙げられ、これらは単独あるいは複数を組み合わせて使用することができる。

【0026】アルカリ金属塩基がアルカリ金属アミドの場合の具体例としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジイソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミ

ド、プロモマグネシウムジイソプロピルアミド、ヨードマグネシウムジイソプロピルアミド、プロモマグネシウムビス(トリメチルシリル)アミド、ヨードマグネシウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウム-N-イソプロピル-N-フェニルアミド、リチウム-N-イソプロピル-N-ナフチルアミドなどが挙げられる。アルカリ金属塩基が水素化アルカリ金属の場合の具体例としては、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが挙げられる。アルカリ金属塩基がアルカリ金属アルコキシドの場合の具体例としては、カリウム-t-ブトキシド、ナトリウム-t-ブトキシドなどが挙げられる。アルカリ金属塩基が有機リチウム化合物の場合の具体例としては、n-ブチルリチウム、メチルリチウム、フェニルリチウムなどが挙げられる。好ましいアルカリ金属塩基としては、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。

【0027】本発明の製造方法の第一工程において、I~IV価の金属化合物と組み合わせて使用される塩基は特に限定されず、例えば、第3級アミン、芳香族アミン、アルカリ金属アミド、アルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

【0028】塩基が第3級アミンの場合の具体例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N-エチルピペリジン、N-メチルモルホリンなどが挙げられる。塩基が芳香族アミンの場合の具体例としては、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。アルカリ金属塩基がアルカリ金属アミドの場合の具体例としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、プロモマグネシウムジイソプロピルアミド、ヨードマグネシウムジイソプロピルアミド、プロモマグネシウムビス(トリメチルシリル)アミド、ヨードマグネシウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウム-N-イソプロピル-N-フェニルアミド、リチウム-N-イソプロピル-N-ナフチルアミドなどが挙げられる。アルカリ金属塩基がアルカリ金属アルコキシドの場合の具体例としては、カリウム-t-ブトキシド、ナトリウム-t-ブトキシドなどが挙げられる。

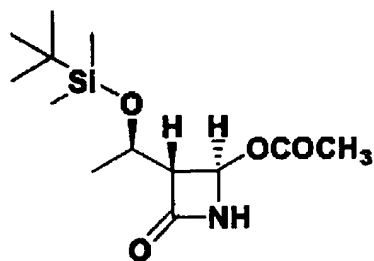
【0029】本発明の製造方法の第一工程において使用することのできるI~IV価の金属化合物は特に限定されず、例えば、ハロゲン化物、カルボン酸塩、スルホン酸塩の形態の金属化合物などが挙げられる。具体例としては、チタニウムテトラクロリド、トリクロロイソプロポキシチタニウム、ジクロロジイソプロポキシチタニウム、クロロトリイソプロポキシチタニウム、チタニウムテトライソプロポキシド、ジクロロジシクロペンタジエニルチタニウム、ジルコニウムテトラクロリド、ジクロ

ロジシクロペンタジエニルジルコニウム、スズ(II)トリフルオロメタンスルホネート、銀トリフルオロメタンスルホネート、銅(II)トリフルオロメタンスルホネート、亜鉛(II)トリフルオロメタンスルホネート、塩化亜鉛、臭化亜鉛、よう化亜鉛、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、塩化スズ(II)、クロロトリメチルシラン、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、ジ-n-ブチルポロントリフルオロメタンスルホネート、ポロントリクロリド、ポロントリイソプロポキシド、エチレンクロロポロネートなどを挙げるができる。

【0030】式(3)のアゼチジノン化合物(以下、アゼチジノン化合物(3)という)における水酸基の保護基は、ケトン化合物(2)とアゼチジノン化合物(3)との反応の後、必要であれば除去することができる。これらの保護基を除去する方法は特に限定されず、その保護基の性質に依存した方法で除去することができる。さらに、必要であれば、新たに保護基を導入することができる。新たに導入できる保護基は特に限定されず、トリメチルシリル、トリエチルシリル、などのオルガノシリル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニルなどのオキシカルボニル基などが挙げられる。

【0031】アゼチジノン化合物(3)は特に限定されないが、工業規模で生産されており、大量入手が容易な、下記式(10)：

【化20】



(10)で表わされる(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]アゼチジニン-2-オンを使用することが好ましい。

【0032】本発明の製造方法の第一工程においては、ケトン化合物(2)に0価金属、または、アルカリ金属塩基、または、塩基及びI~IV価の金属化合物で処理し、対応する金属エノラートとし、その後、アゼチジノン化合物(3)を反応させることにより式(4)の化合物を製造する。その反応方法としては、レフォマトスキー(Reformatsky)反応を経る方法、または、アルドール型反応を経る方法を選択することができる。

【0033】レフォマトスキー型反応を経る方法によ

て、本発明の製造方法の第一工程を実施する場合において、金属エノラートを生成するために、0価金属を使用する。この場合、ケトン化合物(2)は、Xが塩素、臭素、またはヨウ素であるものを使用する。0価金属の使用量は、ケトン化合物(2)に対して、0.5~5モル当量が好ましい。この場合、アゼチジノン化合物(3)の使用量は、ケトン化合物(2)に対して、0.2~2モル当量が好ましい。用いる溶媒は特に限定されず、例えば、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどが挙げられ、これらの溶媒は単独で用いても混合して用いても良い。好ましい溶媒の具体例としてはTHFが挙げられる。溶媒はケトン化合物(2)の重量に対して2~20倍量程度使用することが好ましい。また、ケトン化合物(2)、0価金属、アゼチジノン化合物(3)、溶媒の混合順序は特に限定されず、例えば、溶媒と0価金属を混合した後、ケトン化合物(2)とアゼチジノン化合物(3)の混合物を滴下するもの、溶媒、0価金属及びアゼチジノン化合物(3)を混合した後、ケトン化合物(2)を滴下するものなどが挙げられる。反応温度は、-80~100℃が好ましい。反応時間は、30分~24時間が好ましい。

【0034】アルドール型反応を経る方法によって、本発明の製造方法の第一工程を実施する場合は、金属エノラートを生成するために、アルカリ金属塩基を使用するもの(以下、方法(i)とする。)と塩基とI~IV価の金属化合物を使用するもの(以下、方法(ii)とする。)がある。

【0035】上記方法(i)において、ケトン化合物(2)は、Xが水素原子であるものを使用することが好ましい。アルカリ金属塩基の使用量は、ケトン化合物(2)に対して、1~5モル当量が好ましい。用いる溶媒は特に限定されず、例えば、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどが挙げられ、これらの溶媒は単独で用いても混合して用いても良い。好ましい溶媒の具体例としてはTHFトルエンが挙げられる。溶媒は、ケトン化合物(2)の重量に対して2~20倍量程度使用することが好ましい。ケトン化合物(2)、アルカリ金属塩基、アゼチジノン化合物(3)及び溶媒の混合順序は特に限定されず、例えば、溶媒とアルカリ金属塩基を混合した後、ケトン化合物(2)を滴下し、さらに、アゼチジノン化合物(3)を滴下する方法などが挙げられる。反応温度は-100~100℃が好ましい。反応時間は、30分から24時間が好ましい。

【0036】方法(ii)においては、反応収率及び立体選択性を高めるためにさらにリチウム塩を添加することが好ましい。添加するリチウム塩は特に限定されず、例

えば、塩化リチウム、臭化リチウム、よう化リチウム、酢酸リチウムなどが挙げられる。好ましいリチウム塩としては塩化リチウム、臭化リチウムが挙げられる。

【0037】上記方法(i)においては、塩基及びI～IV価の金属化合物を使用する。この場合、ケトン化合物(2)は、Xが水素原子であるものを使用することが好ましい。塩基の使用量は、ケトン化合物(2)に対し、1～10モル当量、上記I～IV価の金属化合物の使用量は、ケトン化合物(2)に対し、1～10モル当量が好ましい。用いる溶媒は特に限定されず、例えば、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどが挙げられ、これらの溶媒は単独で用いても混合して用いても良い。なかでもTHF、塩化メチレン、トルエンが好ましい。溶媒は、ケトン化合物の重量に対して2～20倍量程度使用することが好ましい。ケトン化合物(2)、塩基、I～IV価の金属化合物、アゼチジノン化合物

(3)、及び溶媒の混合順序は特に限定されず、例えば、溶媒、I～IV価の金属化合物及びケトン化合物(2)を混合した後、塩基を滴下し、さらに、アゼチジノン化合物(3)を滴下する方法などが挙げられる。反応温度は-80～100℃が好ましい。反応時間は、30分～24時間が好ましい。

【0038】必要によりケトン化合物(2)とアゼチジノン化合物(3)の化合物との反応の後得られた化合物(4)のアミノ基に保護基を導入することができ、さらに必要であればこのアミノ基の保護基を除去することができる。アミノ基の保護基を除去する方法は特に限定されず、その保護基の性質に依存した方法で除去することができる。

【0039】第一工程において、上記方法の終了後に一般的な後処理を行うことにより、目的物である化合物(4)を得ることができる。例えば、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどにより反応の終了を確認した後、反応混合物を、必要ならば適当な溶媒で希釈し、希塩酸などの希酸、pH2～9の緩衝液、水などを加えて反応液を抽出する。反応混合物の希釈、抽出に用いる溶媒としては、ジエチルエーテル、塩化メチレン、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエンなど一般に使用される溶媒を使用することができる。次いで、抽出物を無水硫酸ナトリウムあるいは無水硫酸マグネシウムなどで乾燥した後濃縮して、目的物を結晶化させるか、各種クロマトグラフィーにより精製し、純粋な化合物(4)を得ることができる。

【0040】本発明の製造方法の第二工程において、化合物(4)に式(5)の化合物(以下、シュウ酸化合物(5)という)を塩基存在下に反応させ、その後、必要であれば、保護基を除去する工程および／または保護基を導入する工程を実施し、式(6)の化合物を製造す

る。

【0041】第二工程において使用される化合物(4)は、第一工程で製造された、R¹が水素原子である化合物(4)である。

【0042】化合物(4)とシュウ酸化合物(5)との反応は、当該分野で周知の条件が適用でき、例えば、テトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Letters)25巻、2395頁(1984)に記載の方法に準じて、アシル化条件で実施することができる。使用される塩基は特に限定されず、通常のアシル化の反応に使用される塩基を用いることができる。例えば、第3級アミン、芳香族アミン、アルカリ金属塩基などが挙げられる。好ましい塩基の具体例としては、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等のアルカリ金属塩基が挙げられる。また、用いる溶媒は特に限定されず、例えば、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどが挙げられ、これらの溶媒は単独で用いても混合して用いても良い。なかでもTHF、塩化メチレン、トルエンが好ましい。溶媒は、化合物(4)の重量に対して2～20倍量程度使用することが好ましい。塩基及びシュウ酸化合物(5)の使用量は、化合物(4)に対し、1～3モル当量が好ましい。化合物(4)、塩基及びシュウ酸化合物(5)、上記溶媒の混合順序は特に限定されず、例えば、溶媒及び化合物(4)の化合物に塩基を滴下した後、シュウ酸化合物(5)を滴下する方法などが挙げられる。反応温度は、-80～100℃が好ましい。反応時間は、30分～24時間が好ましい。

【0043】化合物(4)とシュウ酸化合物(5)との反応の後、必要であれば水酸基の保護基を除去することができる。この水酸基の保護基を除去する方法は特に限定されず、その保護基の性質に依存した方法で除去することができる。さらに、必要であれば新たに水酸基の保護基を導入することができる。新たに導入できる保護基は特に限定されず、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、などのオルガノシリル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニルなどのオキシカルボニル基などが挙げられる。

【0044】本発明の製造方法の第二工程においては、上記方法の終了後に一般的な後処理を行うことにより、目的物である化合物(6)を得ることができる。例えば、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどにより反応の終了を確認した後、反応混合物を、必要ならば適当な溶媒で希釈し、希塩酸などの希酸、pH2～9の緩衝液、水などを加え反応液を抽出する。反応混合物の希釈、抽出に用いる溶媒としては、ジエチルエーテル、塩化メチレン、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエンなど一般に使用される溶媒を使用すること

ができる。次いで、抽出物を無水硫酸ナトリウムあるいは無水硫酸マグネシウムなどで乾燥後濃縮して、目的物を結晶化させるか、各種クロマトグラフィーにより精製して、純粋な化合物(6)を得ることができる。

【0045】本発明の製造方法の第三工程において、化合物(6)をカルバベネム環形成条件下で処理することにより、式(1)のカルバベネム誘導体を製造する。

【0046】本発明の製造方法の第三工程において実施されるカルバベネム環形成反応は、当該分野で周知の条件が適用でき、例えば、テトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Letters) 25巻, 2793頁(1984)記載の方法に準じて実施することができる。すなわち、化合物(6)と式(11):

$P(R^6)$,

(11) (上記式中、 R^6 は、同一でも異なってもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基を表す。)で表わされる3価のりん化合物(以下、りん化合物(11)という)とを反応させることにより、式(1)のカルバベネム誘導体を得ることができる。りん化合物(11)は特に限定されず、例えば、亜リン酸トリメチル、亜リン酸トリエチル、メチルホスホン酸ジメチル、メチルホスホン酸ジエチルなどが挙げられる。りん化合物(11)の使用量は、化合物(6)に対し、2~10モル当量が好ましい。また、用いる溶媒は特に限定されず、例えば、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、キシレン、ヘキサン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどが挙げられ、これらの溶媒は単独で用いても、混合して用いても良い。溶媒は、化合物(6)の重量に対して5~100倍量程度使用することが好ましい。化合物(6)、りん化合物(11)及び溶媒の混合順序は特に限定されず、例えば、溶媒及び化合物(6)を混合した後、りん化合物(11)を滴下する方法などが挙げられる。反応温度は、50~180℃が好ましい。反応時間は、30分~24時間が好ましい。

【0047】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0048】【実施例1】7-メチルチオ-2-ブプロビオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール
窒素雰囲気下、2-ヨード-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール17.8gに脱水テトラヒドロフランを加え、-40℃で攪拌した。エチルマグネシウムブロミドの1M-テトラヒドロフラン溶液を64ml滴下し、同温度で1時間攪拌した。N-メトキシ-N-メチルブプロビオンアミドを6.9ml加え、周囲温度で12時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液300mlに攪拌しながら加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩

水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して生じた結晶をろ取することにより表題の化合物7.4gを得た。さらに、母液を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル)で精製することにより表題の化合物2.2gを得た。

【0049】 1H -NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (3H, t, J=7.3Hz), 2.44 (3H, s), 2.87 (2H, q, J=7.3Hz), 8.03 (1H, s), 8.08 (1H, s)

【0050】【実施例2】7-メチルチオ-2-(2-ヨードブプロビオニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

窒素雰囲気下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1M-テトラヒドロフラン溶液2.2mlを-78℃で攪拌した。7-メチルチオ-2-ブプロビオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.45gの脱水テトラヒドロフラン3ml溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応混合物にN-ヨードコハク酸イミドの脱水テトラヒドロフラン3ml溶液を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1~2/1)で精製することにより表題の化合物0.35gを得た。

【0051】 1H -NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.03 (3H, d, J=6.6Hz), 2.45 (3H, s), 5.16 (1H, q, J=6.6Hz), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, s)

【0052】【実施例3】(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン(β メチル体)および(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1S)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン(α メチル体)

窒素雰囲気下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1M-テトラヒドロフラン溶液27.4mlを-70℃で攪拌した。7-メチルチオ-2-ブプロビオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール6.19gの脱水テトラヒドロフラン50ml溶液を滴下し、同温度で30分間攪拌した。(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]アゼチジン-2-オン3.93gの脱水テトラヒドロフラン25ml溶液を滴下し、同温度で10分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液

300mlに攪拌しながら加え反応を停止し、反応混合物を酢酸エチル500mlで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を200mlまで濃縮し、0.2Nの塩酸水溶液170mlで3回抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をコスモシル40C18-PREP（溶出液：60%アセトニトリル水溶液）で精製することにより（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン（βメチル体）2.71g、および、（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1S)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン（αメチル体）0.77gを得た。

【0053】（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン（βメチル体）¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 1.33 (3H, d, J=7.1Hz), 2.44 (3H, s), 2.90 (1H, dd, J=4.4, 2.2Hz), 3.26-3.35 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J=5.6, 2.2Hz), 4.12-4.20 (1H, m), 6.41 (1H, bs), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, s)

【0054】（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1S)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン（αメチル体）¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.28 (3H, d, J=6.3Hz), 1.36 (3H, d, J=7.1Hz), 2.44 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J=5.4, 2.0Hz), 3.13-3.24 (1H, m), 3.90 (1H, bd, J=9.5Hz), 4.17-4.25 (1H, m), 6.02 (1H, bs), 8.10 (1H, s), 8.10 (1H, s)

【0055】【実施例4】（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1-メチル-2-(7-メチルチオ

ミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

窒素雰囲気下、マグネシウム9.9mgと少量のヨウ素に脱水テトラヒドロフラン0.5mlを加え、60℃で攪拌した。7-メチルチオ-2-(2-ヨードプロピオニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール144mgと（3R, 4R）-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]アゼチジン-2-オン118mgの脱水テトラヒドロフラン1.5ml溶液を滴下し、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水浴で冷却し、10%クエン酸水溶液5mlを加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物を得た。この粗生成物をHPLC分析（分析カラム：コスモシル5C18-MS-4, 6mmx150mm、溶離液：70%アセトニトリル水溶液）すると、収率は28%であり、βメチル体とαメチル体との異性体比は、73:27であった。

【0056】【実施例5】（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

窒素雰囲気下、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドの1M-テトラヒドロフラン溶液1.05mlに脱水テトラヒドロフランを1ml加え、-78℃で攪拌した。7-メチルチオ-2-プロピオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール113mgの脱水テトラヒドロフラン2ml溶液を滴下し、同温度で30分間攪拌した。

（3R, 4R）-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]アゼチジン-2-オン172mgの脱水テトラヒドロフラン1ml溶液を滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液5mlを加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物を得た。この粗生成物をHPLC分析（分析カラム：コスモシル5C18-MS-4, 6mmx150mm、溶離液：70%アセトニトリル水溶液）すると、収率は86%であり、βメチル体とαメチル体との異性体比は、7

7:23であった。

【0057】[実施例6] (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

窒素雰囲気下、臭化リチウム434mgを脱水テトラヒドロフラン2mlに溶解し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1M-テトラヒドロフラン溶液1.1mlを加え、-78℃で撹拌した。7-メチルチオ-2-ブロビオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール113mgの脱水テトラヒドロフラン2ml溶液を滴下し、同温度で1時間撹拌した。(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アゼチジン-2-オン172mgの脱水テトラヒドロフラン1ml溶液を滴下し、同温度で8時間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液5mlを加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物を得た。この粗生成物をHPLC分析(分析カラム: コスモシル5C18-MS-4, 6mm x 150mm, 溶離液: 70%アセトニトリル水溶液)すると、収率は88%であり、βメチル体とαメチル体との異性体比は、84:16であった。

【0058】[実施例7] (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

窒素雰囲気下、N, N-ジイソプロピルアミン155μlを脱水テトラヒドロフラン2mlに溶解し、氷水浴下で撹拌した。n-ブチルリチウムの1.5M-ヘキサン溶液735μlを滴下し30分撹拌した後、-78℃に冷却した。7-メチルチオ-2-ブロビオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール113mgの脱水テトラヒドロフラン2ml溶液を滴下し、同温度で30分間撹拌した。(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アゼチジン-2-オン144mgの脱水テトラヒドロフラン1ml溶液を滴下し、同温度で30分間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液5mlを加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオ

キシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物を得た。この粗生成物をHPLC分析(分析カラム: コスモシル5C18-MS-4, 6mm x 150mm, 溶離液: 70%アセトニトリル水溶液)すると、収率は39%であり、βメチル体とαメチル体との異性体比は、73:27であった。

【0059】[実施例8] (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

窒素雰囲気下、N-イソプロピルアニリン160μlを脱水テトラヒドロフラン2mlに溶解し-78℃で撹拌した。n-ブチルリチウムの1.5M-ヘキサン溶液770μlを滴下し30分撹拌した後、7-メチルチオ-2-ブロビオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール113mgの脱水テトラヒドロフラン2ml溶液を滴下し、同温度で30分間撹拌した。(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アゼチジン-2-オン173mgの脱水テトラヒドロフラン1ml溶液を滴下し、同温度で1.5時間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液5mlを加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物を得た。この粗生成物をHPLC分析(分析カラム: コスモシル5C18-MS-4, 6mm x 150mm, 溶離液: 70%アセトニトリル水溶液)すると、収率は75%であり、βメチル体とαメチル体との異性体比は、74:26であった。

【0060】[実施例9] (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

窒素雰囲気下、7-メチルチオ-2-ブロビオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール113mgの脱水テトラヒドロフラン2ml溶液を-78℃で撹拌した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1M-テトラヒドロフラン溶液0.55mlを滴下し、同温度で30分間撹拌した。ジクロロイソプロポキシチタニウムの1M-トルエン溶液0.55mlを滴下し、同温度で30分間撹拌した。(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキ

シエチル] アゼチジン-2-オン72mgの脱水テトラヒドロフラン0.5ml溶液を滴下した後、周囲温度まで昇温させる。反応混合物に水5mlを加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、(3S, 4R)-3-

[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物を得た。この粗生成物をHPLC分析(分析カラム: コスモシル5C18-MS-4, 6mmx150mm, 溶離液: 70%アセトニトリル水溶液)すると、収率は56%であり、βメチル体とαメチル体との異性体比は、83:17であった。

【0061】[実施例10] (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

窒素雰囲気下、7-メチルチオ-2-プロピオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール113mgの脱水テトラヒドロフラン2ml溶液を-78℃で攪拌した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1M-テトラヒドロフラン溶液0.55mlを滴下し、同温度で30分間攪拌した。トリイソプロポキシボラン130μlを滴下し、同温度で30分間攪拌した。(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)アゼチジン-2-オン72mgの脱水テトラヒドロフラン0.5ml溶液を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に水5mlを加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物を得た。この粗生成物をHPLC分析(分析カラム: コスモシル5C18-MS-4, 6mmx150mm, 溶離液: 70%アセトニトリル水溶液)すると、収率は43%であり、βメチル体とαメチル体との異性体比は、54:46であった。

【0062】[実施例11] (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

窒素雰囲気下、7-メチルチオ-2-プロピオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール102mgの脱水塩化メ

チレン2ml溶液を-40℃で攪拌した。チタニウムテトラクロリドの1M-塩化メチレン溶液0.99mlを滴下し、同温度で30分間攪拌した。トリ-n-ブチルアミン130μlを滴下し、同温度で30分間攪拌した。(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)アゼチジン-2-オン86mgの脱水塩化メチレン1ml溶液を滴下し、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物に50mmolのリン酸緩衝液(pH7)20mlを加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5N-塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物を得た。この粗生成物をHPLC分析(分析カラム: コスモシル5C18-MS-4, 6mmx150mm, 溶離液: 70%アセトニトリル水溶液)すると、収率は10%であり、βメチル体とαメチル体との異性体比は、91:9であった。

【0063】[実施例12] (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン
窒素雰囲気下、トリフルオロメタンスルホンズ(1I)688mgに脱水塩化メチレン2mlを加え、-60℃で攪拌した。N-エチルピペリジン125μl、7-メチルチオ-2-プロピオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール170mgの脱水塩化メチレン1.5ml溶液を順次滴下し、-40℃まで40分間攪拌した。(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)アゼチジン-2-オン144mgの脱水塩化メチレン1ml溶液を滴下し、周囲温度まで1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水5mlを加え反応を停止し、不溶物を除いた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5N-塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物を得た。この粗生成物をHPLC分析(分析カラム: コスモシル5C18-MS-4, 6mmx150mm, 溶離液: 70%アセトニトリル水溶液)すると、収率は71%であり、βメチル体とαメチル体との異性体比は、87:13であった。

【0064】[実施例13] (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン (a) (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]-1-トリエチルシリルアゼチジン-2-オン窒素雰囲気下、臭化リチウム868.5gを脱水テトラヒドロフラン3.52Kgに溶解し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1.06M-テトラヒドロフラン溶液2076mlを加えた。さらに、脱水トルエン3.91Kgを加え-80℃で攪拌した。7-メチルチオ-2-プロピオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール226.2gの脱水テトラヒドロフラン4.09Kg溶液を滴下し、同温度で5時間攪拌した。(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]アゼチジン-2-オン288gの脱水トルエン7.92Kg溶液を滴下し、同温度で12時間攪拌した。反応混合物を酒石酸377gの水50l溶液に加え反応を停止し、有機層を分離した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物325.8gを得た。この粗生成物をHPLC分析(分析カラム:イナートシルODS-3 4.6mmx150mm、溶離液:アセトニトリル:1/30Mリン酸緩衝液=65:35)すると、βメチル体とαメチル体との異性体比は、84:6:15.4であった。この(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン粗生成物325.8gの3L塩化メチレン溶液にトリエチルアミン288mlを加え、5℃で攪拌した。反応混合物にトリエチルシリルクロリド336mlの塩化メチレン1100ml溶液を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応混合物に水4Lを加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた粗生成物にヘキサン2L、ヘプタン2Lを加え、生じた結晶をろ取したことにより、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イ

ル)-2-オキソエチル]-1-トリエチルシリルアゼチジン-2-オン319gを得た。

【0065】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.05 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.65-0.85 (6H, m), 0.88 (9H, s), 0.96 (9H, t, J=7.8Hz), 1.22 (3H, d, J=6.1Hz), 1.36 (3H, d, J=7.1Hz), 2.46 (3H, s), 3.32 (1H, dd, J=6.3, 2.7Hz), 3.34-3.40 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J=4.6, 2.7Hz), 4.08-4.11 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, s)

【0066】(b) (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン THF 3L、水0.9Lの混合溶媒に1N-塩酸607mlを加え、5℃で攪拌した。(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]-1-トリエチルシリルアゼチジン-2-オン300gを加え、同温度で40分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル3Lを加え、20%炭酸ナトリウム水溶液180mlを滴下した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物にイソプロピルエーテル600mlを加え、生じた結晶をろ取することにより表題の化合物214gを得た。

【0067】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 1.33 (3H, d, J=7.1Hz), 2.44 (3H, s), 2.90 (1H, dd, J=4.4, 2.2Hz), 3.26-3.35 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J=5.61, 2.2Hz), 4.12-4.20 (1H, m), 6.41 (1H, bs), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, s)

【0068】[実施例14] (3S, 4R)-1-アリルオキシオキザリル-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン1.0gを脱水テトラヒドロフラン

6. 6mlに溶解し-75℃で攪拌した。ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド2.42mlを滴下し同温度で10分間攪拌した。アリルオキシオキザリルクロリド300μlを滴下し10分間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより表題の化合物498mgを得た。

【0069】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.02 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.23 (3H, d, J=6.4Hz), 1.34 (3H, d, J=7.1Hz), 2.44 (3H, s), 3.64-3.72 (1H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.62 (2H, d, J=6.1Hz), 5.21-5.28 (2H, m), 5.68-5.82 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.08 (1H, s)

【0070】[実施例15] (1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-メチルカルバベン-2-エム-3-カルボン酸アリル

(3S, 4R)-1-アリルオキシオキザリル-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン 54mgをトルエン2mlに溶解し、加熱還流下で攪拌した。トリエチルホスファイト70μlを加え、加熱還流下で4.5時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、溶媒を留去して得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=3:2)で精製することにより表題の化合物17mgを得た。

【0071】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.26 (6H, bd, J=6.2Hz), 2.43 (3H, s), 3.29 (1H, dd, J=5.5, 2.8Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.68-4.84 (2H, m), 5.25-5.30 (1H, m), 5.40-5.50 (1H, m), 5.89-6.02 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, s)

【0072】[実施例16] (3S, 4R)-1-アリルオキシオキザリル-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イ

ル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン 6.12gを脱水脱水テトラヒドロフラン60ml、トルエン60mlの混液に溶解し-75℃に冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1M-テトラヒドロフラン溶液14.2mlを滴下し1時間攪拌した。続いて、アリルオキシリルクロリド1.92mlを滴下し40分間攪拌した。反応混合物をシュウ酸1.71gの水120ml溶液とトルエン60mlの混液に攪拌下で加え反応を停止した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムと活性炭3gを加え攪拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をアセトニトリル60mlに溶解し氷水浴で冷却した。ポロントリフルオリドジエチルエーテルコンプレックス4.92mlを加え周囲温度で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸ブチル120mlと水120mlの混液に攪拌下で加え反応を停止した。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムと活性炭10gを加え攪拌した。溶媒を留去して得られた結晶をろ取することにより、表題の化合物4.07gを得た。

【0073】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.36 (3H, d, J=6.3Hz), 1.39 (3H, d, J=7.1Hz), 2.44 (3H, s), 3.72 (1H, dd, J=5.4, 3.7Hz), 4.10-4.17 (1H, m), 4.25-4.31 (1H, m), 4.43-4.47 (1H, m), 4.64-4.67 (2H, m), 5.24-5.31 (2H, m), 5.73-5.83 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, s)

【0074】[実施例17] (1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-メチルカルバベン-2-エム-3-カルボン酸アリル

(3S, 4R)-1-アリルオキシオキザリル-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン 10.2gの脱水テトラヒドロフラン200ml溶液にメチルホスホン酸ジエチルの30%ヘキサン溶液30g加え、周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をイソプロピルアルコール300mlに溶解し、加熱還流下で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物を酢酸ブチル100mlに溶解し、活性炭1gを加え1時間攪拌した。活性炭を除去した後、溶媒を30mlまで濃縮し、イソプ

31

ロピルエーテル30mlを加えた。生じた結晶をろ取することにより、表題の化合物4.49gを得た。

【0075】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (3H, d, J=7.3Hz), 1.386 (3H, d, J=6.1Hz), 2.44 (3H, s), 3.33 (1H, dd, J=6.8, 2.9Hz), 3.39-3.47 (1H, m), 4.27-4.32 (1H, m), 4.34 (1H, dd, J=9.5, 2.9Hz), 4.70-4.76 (1H, m), 4.83-4.88 (1H, m), 5.28-

32

* 5.32 (1H, m), 5.43-5.49 (1H, m), 5.93-6.03 (1H, m), 8.89 (1H, s), 8.30 (1H, s)

【0076】

【発明の効果】本発明によってカルバベネム環上の1位にβ配置の低級アルキル基を有しかつ、2位に置換イミダゾ[5,1-b]チアゾール基を有するカルバベネム誘導体を効率的に安全にかつ安価に製造できる方法及びその方法に用いる製造中間体を提供することができた。

*10

フロントページの続き

(72)発明者 渥美 國夫
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

Fターム(参考) 4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13
FF05 GG01 GG07 HH07 JJ02
MM01 MM06 UU01 UU08